

Facteurs prédictifs de l'évolution vers la cirrhose au cours des maladies chroniques du foie

L'identification de facteurs prédictifs de progression vers la cirrhose est un enjeu important de la prise en charge des maladies chroniques du foie. Dans l'hépatite chronique C ont été ainsi identifiés : un âge tardif de contamination, le sexe masculin, une consommation excessive d'alcool, probablement l'obésité et le syndrome métabolique ainsi que la co-infection par le VIH ou une hémochromatose associée.

Véronique Grando-Lemaire, Farhad Kazemi, Jean-Claude Trinchet *

Les complications responsables de la morbidité et de la mortalité des maladies chroniques du foie (rupture de varices œsophagiennes, décompensation ascitique, carcinome hépatocellulaire, etc.) surviennent quasi exclusivement au stade de cirrhose. Cependant, le délai entre le début de l'exposition à l'agent causal (infection par le virus de l'hépatite C [VHC] ou de l'hépatite B [VHB], consommation excessive d'alcool, etc.) et la survenue de la cirrhose est très variable d'un malade à l'autre, pouvant aller de quelques années à plusieurs décennies.

La détermination des facteurs qui modulent la vitesse de progression vers la cirrhose est donc essentielle afin de répondre à un double objectif :

– identifier les sujets ayant un risque élevé d'être atteint de cirrhose, afin de les prendre en charge avant la survenue

CE QUI EST NOUVEAU

- ➔ L'association de plusieurs causes d'hépatopathie chronique est fréquente (alcool et virus, ou virus et stéatohépatite non alcoolique, p. ex.) et constitue alors un risque cumulatif, voire synergique, de progression de la fibrose hépatique.
- ➔ La lutte contre l'intoxication alcoolique et le surpoids (et les troubles métaboliques associés) est essentielle afin de limiter les risques de progression de la maladie hépatique chez tous les malades atteints d'une hépatopathie chronique, quelle qu'en soit la cause.

* Service d'hépatogastroentérologie, hôpital Jean Verdier, université Paris 13, 93143 Bondy Cedex.
Courriel : veronique.grando@jvr.ap-hop-paris.fr

des complications (prévention des ruptures de varices œsophagiennes, dépistage du carcinome hépatocellulaire, traitement antiviral éventuel, etc.) ;

– intervenir sur certains facteurs responsables d'une augmentation de la vitesse de progression de la maladie (consommation excessive d'alcool notamment) afin d'éviter ou de ralentir l'évolution vers la cirrhose.

De nombreux travaux ont été consacrés à l'identification de ces facteurs prédictifs, principalement chez les sujets infectés par le VHC.¹ L'interprétation des résultats nécessite cependant plusieurs remarques préalables.

Les facteurs prédictifs de l'évolution vers la cirrhose sont généralement assimilés aux facteurs associés à la progression de la fibrose hépatique. Néanmoins, même si la formation d'une quantité importante de fibrose constitue l'une des caractéristiques principales de la cirrhose, il existe également des troubles architecturaux et vasculaires du foie et des altérations préneoplasiques qui jouent un rôle majeur dans la genèse des complications. De plus, l'association d'un marqueur à un risque élevé de progression vers la cirrhose ne signifie pas obligatoirement un rôle causal.

Le moment précis de constitution de la cirrhose est souvent inconnu : les malades atteints de cirrhose compensée sont habituellement asymptomatiques ; de ce fait, l'affection est diagnostiquée soit fortuitement (p. ex. mise en évidence d'une thrombopénie), soit à l'occasion d'une complication.

L'évaluation de la durée et de l'intensité de l'exposition à certains facteurs modulant la vitesse de progression de la maladie est souvent imprécise. La consommation d'alcool est souvent sous-estimée ou minimisée par les malades, et la date précise de la contamination virale est inconnue dans un grand nombre de cas.

De plus, la vitesse de progression vers la cirrhose semble influencée par l'étiologie de la maladie chronique du foie. Dans une étude effectuée chez près de 5 000 malades,² l'âge médian estimé de survenue de la cirrhose

était de 61 ans en cas de maladie alcoolique du foie, 65 ans en cas d'hépatite chronique B, 72 ans en cas d'hépatite chronique C, 74 ans en cas d'hémochromatose génétique, et 81 ans en cas de cirrhose biliaire primitive.

HÉPATITE CHRONIQUE VIRALE C

Lorsque la date de contamination par le VHC est connue avec précision, le pourcentage de malades atteints de cirrhose après 15 à 25 ans d'infection par le VHC est très variable, allant de moins de 1 % à plus de 50 % (tableau 1). Outre le mode de sélection des populations concernées,¹ ces différences peuvent s'expliquer par l'intervention de facteurs de nature variée.

Dans une étude fondée sur un modèle mathématique élaboré chez 2 235 malades atteints d'hépatite chronique C,³ trois facteurs majeurs ont été identifiés : l'âge à la contamination virale, le sexe, et une consommation d'alcool supérieure à 40-50 g/j. La combinaison de ces facteurs permettait de séparer plusieurs groupes de malades dont la vitesse de progression des lésions hépatiques était très variable : à titre d'exemple, une femme contaminée avant 40 ans et consommant moins de 50 g/j d'alcool avait un risque très faible de progression vers la cirrhose (vitesse médiane 42 ans) ; à l'opposé, un homme contaminé après 40 ans avait une vitesse médiane de progression vers la cirrhose de 13 ans.³ Par la suite, le rôle de nombreux autres facteurs a été étudié (tableau 2).

Âge au moment de la contamination

Il s'agit d'un facteur majeur. Dans les études effectuées chez les jeunes femmes contaminées par l'administration de γ -globulines anti-D issues d'un donneur infecté par le VHC, le pourcentage de cirrhose n'excédait pas 2 % après 15 à 20 ans d'évolution.⁴ À l'inverse, dans les études concernant les malades transfusés après l'âge de 40 ans, une proportion de cirrhose supérieure à 50 % était observée après la même durée d'évolution.⁵ Poynard *et al.*⁶ ont

Pourcentage de malades atteints de cirrhose dans différentes populations de malades infectés par le VHC

AUTEURS, ANNÉE	MODE DE CONTAMINATION	NOMBRE DE MALADES	DURÉE DE L'INFECTION (ANS)	CIRRHOSE
■ Kenny-Walsh <i>et al.</i> 1999	Immunoglobulines anti-D	376	17	2 %
■ Thomas <i>et al.</i> 2000	UDIV	1 667	22,5	0,03 %
■ Tong <i>et al.</i> 1995	transfusion	131	25,9	51,1 %
■ Khan <i>et al.</i> 2000	UDIV ; transfusion	455	< 5 ans	20 %

Tableau 1 D'après la réf. 1. UDIV : usagers de drogue par voie intraveineuse.

estimé que le risque d'avoir une cirrhose après 20 ans d'évolution était de 2 % si la contamination survenait avant l'âge de 20 ans, 6 % entre 21 et 30 ans, 10 % entre 31 et 40 ans, 37 % entre 41 et 50 ans, et 63 % après l'âge de 50 ans.

Sexe

La plupart des études ont rapporté une vitesse de progression de la fibrose plus importante chez les hommes que chez les femmes.⁶ Le mécanisme est actuellement inconnu. Un effet antifibrosant des œstrogènes naturels a été suggéré.⁷ D'autres facteurs, tels qu'une consommation d'alcool moindre chez les femmes, pourraient être des paramètres confondants.

Consommation d'alcool

En cas d'hépatite chronique C, une consommation d'alcool supérieure à 50 g/j est un facteur important d'aggravation de la fibrose hépatique avec constitution plus rapide d'une cirrhose.^{3,8} Corrao *et al.*⁹ ont montré que le risque relatif de développer une cirrhose était de 9 chez un malade atteint d'hépatite chronique C ne consommant pas d'alcool, de 15 chez un sujet alcoolique non infecté par le VHC, et de 147 chez un malade alcoolique infecté par le VHC, suggérant que la combinaison des deux facteurs n'est pas seulement additive mais synergique.

L'effet délétère d'une consommation d'alcool inférieure à 50 g/j n'est pas clairement établi, en grande partie en raison des difficultés d'évaluation de la quantité précise d'alcool consommé quotidiennement, celle-ci étant bien souvent sous-évaluée par les patients. De ce fait, l'arrêt de la consommation d'alcool (ou en tout cas une consommation minimale et intermittente) est actuellement recommandé.

Surpoids, obésité et syndrome métabolique

Il est maintenant établi que le syndrome métabolique qui associe, à des degrés divers, surpoids ou obésité, diabète de type 2, hypertension artérielle et hypertriglycémie, peut générer des lésions hépatiques pouvant aller jusqu'à la cirrhose. L'insulinorésistance caractéristique du syndrome induirait une stéatose, associée chez certains malades à des lésions inflammatoires et fibrosantes dans le cadre d'une stéatohépatite non alcoolique (*non alcoholic steatohepatitis* ou NASH). Une étude de Raynard *et al.*¹⁰ a montré que l'indice de masse corporelle est un facteur indépendant de fibrose hépatique chez les malades atteints de maladie alcoolique du foie.

La stéatohépatite non alcoolique est par ailleurs fréquemment associée à l'hépatite chronique virale C. Un rôle propre du VHC dans la genèse de l'insulinorésistance a été suggéré.

Les lésions de stéatohépatite non alcoolique pourraient constituer un facteur additif, voire synergique, dans la progression de la fibrose en cas d'hépatite chronique C. Un indice de masse corporelle élevé a été clairement associé à

Principaux facteurs étudiés (associés ou non) de progression de la fibrose hépatique au cours de l'infection virale C

Facteurs associés à la progression vers la cirrhose

- Âge à l'infection > 40-50 ans
- Sexe masculin
- Consommation d'alcool > 50 g/j
- Infection par le VIH
- Lymphocytes CD4 < 200/mm³
- Indice de masse corporelle élevé
- Infection par le VHB
- Inflammation hépatique

Facteurs possiblement associés

- Stéatose hépatique
- Diabète de type 2
- Surcharge hépatique en fer
- Consommation d'alcool < 50 g/j
- Consommation de tabac
- Consommation de cannabis

Facteurs non associés

- Mode de contamination
- Génotype du VHC
- Charge virale du VHC

Tableau 2

l'aggravation de la fibrose hépatique et à l'évolution vers la cirrhose.¹¹ Plus que la surcharge globale, la surcharge graisseuse abdominale serait le facteur de risque prépondérant. Le rôle propre du diabète de type 2, fréquemment associé à l'hépatite chronique virale C, est plus controversé.

Une étude récente a suggéré que l'amaigrissement réduirait le taux sérique des transaminases, la stéatose et la fibrose hépatiques.¹² Malgré l'absence d'étude de grande ampleur permettant d'en affirmer l'efficacité, la réduction pondérale en cas de surpoids et l'obtention d'un équilibre métabolique optimal (diabète et hypertriglycémie) sont généralement conseillées aux malades atteints d'hépatite chronique C.

Statut immunitaire

La co-infection par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH) augmente la vitesse de progression de la fibrose hépatique, et donc la vitesse de progression vers la cirrhose, chez les patients infectés par le VHC. Dans l'étude de Mohsen *et al.*¹³ la médiane de survenue de la cirrhose était de 32 ans chez les patients infectés par le VHC, et de 23 ans en cas de co-infection VIH-VHC. Dans l'étude de Benhamou *et al.*¹⁴ les facteurs indépendants de

Comment affirmer ou exclure l'existence d'une cirrhose du foie ?

Il est utile de diagnostiquer une cirrhose du foie, parce que le risque de complications n'est clairement élevé et l'espérance de vie réduite au cours des maladies chroniques du foie que lorsque le stade de cirrhose est atteint, parce que l'on doit alors dépister pour les traiter les varices œsophagiennes et le carcinome hépatocellulaire, et enfin discuter l'opportunité éventuelle d'une transplantation hépatique.

Chez les patients ayant une maladie chronique du foie, des arguments simples et faciles à rechercher ont une spécificité supérieure à 90 % pour le diagnostic de cirrhose : bord inférieur du foie dur, aspect bosselé de la face antérieure du foie à l'échographie, présence de dérivations porto-caves (circulation collatérale ombilico-xiphoïdienne, varices œsophagiennes, repermeabilisation de la veine ombilicale à l'échographie), taux de prothrombine inférieur à 80 %, acide hyaluronique supérieur à 100 µg/L.^{1,3}

Chez les patients ayant une maladie alcoolique du foie (et probablement en cas de stéatohépatite non alcoolique), la présence d'un bloc β - γ sur l'électrophorèse des protides (lié à une forte augmentation des immunoglobulines A [IgA]), observées chez 15 % des malades environ, a une spécificité supérieure à 90 %.⁴

Chez les patients ayant une hépatite virale chronique (principalement une hépatite C), une thrombopénie inférieure à 100 000 /µL, un rapport ASAT (en multiples de la normale)/plaquettes (en milliers par mm³) supérieur à 2, un score F4 mesuré par le Fibrotest* ou le Fibroscan**, ont une spécificité supérieure à 85 % pour le diagnostic de cirrhose.^{5,6}

Il est plus difficile d'exclure, en cas de maladie chronique du foie, le diagnostic de cir-

rhose ou de fibrose extensive. Cela est possible lorsqu'on constate simultanément : un foie aux contours normaux à l'échographie, des plaquettes supérieures à 200 000 par mm³, un taux de prothrombine supérieur à 95 %, une concentration d'acide hyaluronique inférieure à 30 µg/L en cas d'hépatite virale et à 60 µg/L en cas d'alcoolisme. En cas d'hépatite C, un score inférieur à F2 au Fibrotest ou au Fibroscan prédit l'absence de cirrhose dans plus de 80 % des cas, et dans plus de 95 % si les deux tests sont concordants.⁶

Dans les cas intermédiaires, par exemple si le taux de prothrombine est compris entre 80 et 95 %, les plaquettes entre 100 000 et 200 000 par mm³, en l'absence de dysmorphie hépatique et de signes d'hypertension portale, ce qui est probablement la situation de la moitié des patients examinés pour une maladie chronique du foie, une biopsie hépatique est raisonnable pour rechercher une cirrhose.

Néanmoins, les travaux portant sur les marqueurs non invasifs de fibrose ont remis l'accent sur les insuffisances diagnostiques de la biopsie, jusque-là considérée comme l'étalon or du diagnostic de cirrhose. La spécificité de la biopsie est excellente (le risque de faux positif n'est lié qu'aux biopsies juste sous-capsulaires). Les principales difficultés, expliquant un manque de sensibilité, sont liées à la taille et à l'éventuelle fragmentation du prélèvement, à l'hétérogénéité de la fibrose dans le foie, aux macronodules dont la biopsie peut être interprétée comme montrant du foie normal, à la discordance d'interprétation entre anatomo-pathologistes (au moins en partie liée à leur expérience dans la spécialité). Tous ces éléments doivent être pris en compte, et le résultat d'une biopsie hépa-

tique doit être interprété en fonction du contexte, comme tout examen diagnostique. La réalisation d'une ou deux biopsies hépatiques à l'aiguille au cours d'une laparoscopie est sans doute un peu plus efficace, mais plus complexe. Il en est de même pour la biopsie transveineuse, génératrice de fragments plus petits, mais qui permet une mesure du gradient de pression portosus-hépatique dont la valeur diagnostique propre est certaine.

En conclusion, une bonne analyse clinique et des examens simples peuvent sans doute permettre d'affirmer ou d'exclure raisonnablement l'existence d'une cirrhose chez la moitié des patients atteints de maladie chronique du foie. Dans les autres cas, la biopsie reste nécessaire, et est habituellement facilement acceptée après qu'on en a expliqué les bénéfices et les risques au patient.

Dominique Valla*, Alexandre Pariente**

* Service d'hépatologie, hôpital Beaujon, 92118 Clichy Cedex ;
** Unité d'hépto-gastro-entérologie, centre hospitalier de Pau, 64046 Pau Cedex.
Courriel : alex.pariente@wanadoo.fr

Les auteurs n'ont pas déclaré de conflits d'intérêts.

1. Aubé C, Oberti F, Korali N, *et al.* Ultrasonographic diagnosis of hepatic fibrosis or cirrhosis. *J Hepatol* 1999;30:471-8.
2. Oberti F, Valsesia E, Pilette C, *et al.* Noninvasive diagnostic of hepatic fibrosis or cirrhosis. *Gastroenterology* 1997;113:1609-16.
3. Rosenberg WMC, Voelker M, Thier R, *et al.* Serum markers detect the presence of liver fibrosis: a cohort study. *Gastroenterology* 2004;127:1704-13.
4. Naveau S, Motembault S, Balian A, *et al.* Diagnostic biologique du type d'hépatopathie chez des malades alcooliques ayant des tests biologiques hépatiques anormaux. *Gastroenterol Clin Biol* 1999;22:1215-24.
5. Wai CT, Greenson JK, Fontana RJ, *et al.* A simple noninvasive index can predict both significant fibrosis and cirrhosis in patients with chronic hepatitis C. *Hepatology* 2003;38:518-26.
6. Castéra L, Vergniol J, Foucher J, *et al.* Prospective comparison of transient elastography, fibrotest, APRI, and liver biopsy for the assessment of fibrosis in chronic hepatitis C. *Gastroenterology* 2005;128:343-50.

* Le Fibrotest calcule un score à partir des valeurs de l'haptoglobine, de l'apolipoprotéine A1, de la bilirubine, de la γ -glutamyl-transférase, et de l' α 2-macroglobuline ; les dosages sont pris en charge par l'Assurance maladie, mais pas le calcul du score qui repose sur une formule brevetée, et coûte 50 € au patient.

** Le Fibroscan permet de mesurer, à travers la peau, la dureté du foie, en utilisant la technique dite d'élastométrie ultrasonore impulsionnelle ; il n'est encore ni coté, ni pris en charge.

progression de la fibrose, outre l'âge au moment de l'infection et la consommation excessive d'alcool, étaient le statut vis-à-vis du VIH et le faible nombre de lymphocytes CD4 (inférieur à 200/mm³). La restauration du taux de CD4 sous l'effet du traitement antirétroviral apparaît donc comme un élément important de la prise en charge en cas de co-infection VIH-VHC.

L'influence des autres situations d'immunodépression (hypo- γ -globulinémie, transplantation rénale, etc.) est controversée.

Surcharge en fer

Il existe fréquemment une surcharge hépatique en fer associée aux lésions d'hépatite chronique C. L'association d'une hépatite chronique C et d'une hémochromatose génétique (mutation C282Y homozygote du gène *HFE*) est une situation non exceptionnelle qui entraînerait une évolution plus rapide de la maladie hépatique et doit être traitée par des saignées.

Par contre, le rôle délétère de la surcharge en fer non liée à l'hémochromatose génétique (mutation C282Y hétérozygote ou mutation mineure du gène *HFE* notamment) est controversé.¹⁵ Dans cette situation, le rôle bénéfique des saignées n'est pas établi.

Infection par le VHB

L'existence d'une co-infection par le VHB accélère la progression des lésions hépatiques et augmente le risque d'évolution vers la cirrhose.¹⁶

Autres facteurs

Il a été suggéré que la consommation de tabac ou de cannabis pouvait augmenter la vitesse de progression des lésions hépatiques, mais ces résultats sont controversés.¹⁷ Il est indispensable d'étudier précisément le rôle de ces facteurs en raison des conséquences potentielles pour la prise en charge des malades.

Le rôle de l'inflammation hépatique, longtemps discuté, semble aujourd'hui établi.¹⁸

Le mode de contamination, le génotype du VHC et la charge virale ne paraissent pas influencer la progression des lésions hépatiques.

AUTRES MALADIES CHRONIQUES DU FOIE

Les facteurs influençant la progression des lésions au cours des autres maladies chroniques du foie ont été étudiés de façon beaucoup moins extensive qu'au cours de l'hépatite chronique C.

En cas de maladie alcoolique du foie, l'âge de début de l'intoxication alcoolique paraît influencer la progression des lésions de façon similaire à ce qui a été observé en cas d'hépatite chronique C : le risque relatif de développer une cirrhose était de 8,1 lorsque l'intoxication débutait après l'âge de 40 ans.² Au contraire, le sexe féminin sem-

POUR LA PRATIQUE

➔ Au cours des maladies chroniques du foie, les principaux facteurs de progression vers la cirrhose sont l'âge supérieur à 40-50 ans lors de la contamination, le sexe masculin, et surtout des facteurs dont le contrôle est susceptible d'éviter l'aggravation de la maladie hépatique et la survenue des complications :

- la consommation régulière d'alcool augmente la vitesse de progression de la fibrose ; bien que le seuil ne soit pas clairement déterminé, l'effet délétère de l'alcool a été principalement décrit à des doses supérieures à 40-50 mg/j ; une consommation régulière est déconseillée ;
- le surpoids et l'obésité augmentent également la vitesse de progression de la fibrose ; bien que son efficacité ne soit pas démontrée, une perte pondérale est donc recommandée (mesure possédant par ailleurs des effets extra-hépatiques bénéfiques) ; il en est de même du contrôle des autres anomalies du syndrome métabolique, diabète et hyperlipidémie ;
- en cas de co-infection VIH-VHC, l'immunodépression induit une progression plus rapide vers la cirrhose, d'autant plus importante qu'elle est profonde ; la restauration immunitaire par l'utilisation d'un traitement antirétroviral permet probablement de limiter l'aggravation de la maladie hépatique.

ble associé à une vitesse de progression vers la cirrhose plus élevée : 20 ans en moyenne pour une femme, 35 ans pour un homme.² La dose d'alcool ingérée rapportée au poids, plus importante chez la femme, pourrait être un facteur explicatif.¹⁹

En cas d'hépatite chronique virale B, l'infection par un VHB « mutant » (présence d'une répllication virale et absence d'antigène HBe dans le sérum) et la co-infection par le virus Delta sont associées à une progression plus rapide des lésions.²

CONCLUSIONS ET PERSPECTIVES

L'identification de facteurs modulant le risque et la vitesse de progression des lésions hépatiques vers la cirrhose au cours des maladies chroniques du foie est une avancée importante, tant en termes de compréhension des mécanismes pathogéniques que de conséquences potentielles pour la prise en charge des malades. Il est hautement probable que tous les facteurs en cause ne sont pas encore identifiés et qu'il s'agit d'un champ de recherche important des années à venir.

En règle générale, la conjonction de plusieurs agents susceptibles de causer, chacun individuellement, une maladie chronique du foie aggrave la vitesse de progression vers la cirrhose. Chacun de ces agents est donc un facteur de progression des lésions hépatiques pour les autres. Il en

est clairement ainsi en cas de consommation excessive d'alcool chez un malade infecté par le VHC ou atteint d'hémochromatose génétique, ou bien en cas de co-infection par plusieurs virus hépatotropes. Dans tous les cas, le traitement spécifique de chaque cause (sevrage alcoolique, traitement antiviral B ou C, saignées) doit être systématiquement envisagé.

L'identification de certains facteurs prédictifs tels que, par exemple, l'âge au moment de la contamination ou le sexe, ne débouche pas sur des conséquences cliniques. Au contraire, d'autres facteurs ont une grande importance pratique, car une prise en charge médicale adaptée est susceptible de réduire leur influence délétère sur la progression des lésions hépatiques. L'arrêt de la consommation régulière de boissons alcoolisées, et le contrôle d'un surpoids éventuel et des troubles métaboliques associés sont aujourd'hui les mesures principales. Même si la démonstration de leur efficacité en termes de réduction de la progression des lésions hépatiques n'est pas encore établie avec certitude, il s'agit d'ores et déjà de mesures de bon sens dont les effets extrahépatiques bénéfiques sont établis. En cas de co-infection VIH-VHC, l'amélioration de l'immunodépression par l'administration d'un traitement antirétroviral pourrait aussi permettre d'influencer favorablement l'histoire naturelle de la maladie hépatique. ■

SUMMARY Predictive factors for progression to cirrhosis in chronic liver diseases

Chronic liver diseases complications generally occur when fibrosis progresses to cirrhosis. It is recognised that some patients do not progress while others develop significant fibrosis. Factors influencing the fibrosis progression rate are especially studied in chronic hepatitis C. Among many identified factors, the most important are those warranted a medical action such as alcohol consumption, obesity, other metabolic disorders and immunosuppression in case of HIV-HCV coinfection. Especially, in case of chronic liver disease, regular alcohol consumption should be avoided; overweight and metabolic disorders should be controlled. The control of liver damage aetiologies could decrease or even stop fibrosis progression.

Rev Prat 2005 ; 55 : 1533-38

RÉSUMÉ Facteurs prédictifs de l'évolution vers la cirrhose au cours des maladies chroniques du foie

Les complications des maladies chroniques du foie surviennent principalement au stade de cirrhose. La vitesse de progression vers la cirrhose est variable d'un malade à l'autre. Les facteurs influençant cette vitesse de progression ont surtout été étudiés en cas d'infection chronique par le VHC. Parmi les nombreux facteurs identifiés, ceux ayant la plus grande importance pratique sont ceux susceptibles de permettre une intervention médicale : la consommation excessive d'alcool, l'obésité et les autres anomalies du syndrome métabolique, enfin l'immunodépression en cas de co-infection VHC-VIH. En particulier, il est fortement conseillé aux sujets atteints de maladie chronique du foie d'éviter une consommation régulière d'alcool, et de corriger un surpoids éventuel ainsi que les anomalies métaboliques souvent associées. De même, le contrôle de la cause de la maladie hépatique (traitement de l'infection virale, arrêt de l'intoxication alcoolique...) peut permettre de ralentir, voire d'arrêter, la progression de la fibrose hépatique.

RÉFÉRENCES

1. Trinchet JC. Histoire naturelle de l'infection par le virus de l'hépatite C. *Gastroenterol Clin Biol* 2002;26 Spec N° 2:B144-53.
2. Poynard T, Mathurin P, Lai CL, et al. A comparison of fibrosis progression in chronic liver diseases. *J Hepatol* 2003;38(3):257-65.
3. Poynard T, Bedossa P, Opolon P. Natural history of liver fibrosis progression in patients with chronic hepatitis C. The OBSVIRC, METAVIR, CLINIVIR, and DOSVIRC groups. *Lancet* 1997;349(9055):825-32.
4. Kenny-Walsh E, Irish Hepatology Research Group. Clinical outcomes after hepatitis C infection from contaminated anti-D immune globulin. *N Engl J Med* 1999;340(16):1228-33.
5. Tong MJ, Elfarra NS, Reikes AR, Co RL. Clinical outcomes after transfusion-associated hepatitis C. *N Engl J Med* 1995;332(22):1463-66.
6. Poynard T, Ratzin V, Charlotte F, Goodman Z, McHutchison J, Albrecht J. Rates and risk factors of liver fibrosis progression in patients with chronic hepatitis C. *J Hepatol* 2001;34(5):730-9.
7. Bissell DM. Sex and hepatic fibrosis. *Hepatology* 1999;29(3):988-9.
8. Wiley TE, McCarthy M, Breidl L, Layden TJ. Impact of alcohol on the histological and clinical progression of hepatitis C infection. *Hepatology* 1998;28(3):805-9.
9. Corrao G, Arico S. Independent and combined action of hepatitis C virus infection and alcohol consumption on the risk of symptomatic liver cirrhosis. *Hepatology* 1998;27(4):914-9.
10. Raynard B, Balian A, Fallik D, et al. Risk factors of fibrosis in alcohol-induced liver disease. *Hepatology* 2002;35(3):635-8.
11. Hourigan LF, Macdonald GA, Purdie D, et al. Fibrosis in chronic hepatitis C correlates significantly with body mass index and steatosis. *Hepatology* 1999;29(4):1215-9.
12. Hickman IJ, Clouston AD, Macdonald GA, et al. Effect of weight reduction on liver histology and biochemistry in patients with chronic hepatitis C. *Gut* 2002;51(1):89-94.
13. Mohsen AH, Easterbrook PJ, Taylor C, et al. Impact of human immunodeficiency virus (HIV) infection on the progression of liver fibrosis in hepatitis C virus infected patients. *Gut* 2003;52(7):1035-40.
14. Benhamou Y, Bochet M, Di Martino V, et al. Liver fibrosis progression in human immunodeficiency virus and hepatitis C virus coinfecting patients. The Multivirc Group. *Hepatology* 1999;30(4):1054-8.
15. Pietrangelo A. Hemochromatosis gene modifies course of hepatitis C viral infection. *Gastroenterology* 2003;124(5):1509-23.
16. Mathurin P, Thibault V, Kadidja K, et al. Replication status and histological features of patients with triple (B, C, D) and dual (B, C) hepatic infections. *J Viral Hepat* 2000;7(1):15-22.
17. Hezode C, Lonjon I, Roudot-Thoraval F, et al. Impact of smoking on histological liver lesions in chronic hepatitis C. *Gut* 2003;52(1):126-9.
18. McCaughan GW, George J. Fibrosis progression in chronic hepatitis C virus infection. *Gut* 2004;53(3):318-21.
19. Lieber CS. Medical disorders of alcoholism. *N Engl J Med* 1995;333(16):1058-65.

Les auteurs n'ont pas déclaré de conflits d'intérêts.